

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0016921 (43) 공개일자 2011년02월18일
(51) Int. Cl. <i>A61K 9/14</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 9/16</i> (2006.01) <i>A61K 47/30</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7027650 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월08일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년12월08일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/003290 (87) 국제공개번호 WO 2009/135680 국제공개일자 2009년11월12일 (30) 우선권주장 08008749.7 2008년05월09일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 그뤼넨탈 게엠베하 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6 (72) 발명자 포레 안느 벨기에 비-2350 포셀라르 제헬란 9 포르스폴스 요디 피르민 마르셀리네 벨기에 비-8970 레닝엘스트 제베코테스트라트 15 (뒷면에 계속) (74) 대리인 장훈

전체 청구항 수 : 총 18 항

**(54) 분무 응결 단계의 사용하에 중간 분말 제형 및 최종 고체 용량형을 제조하는 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 주위 온도에서 액체 형태인, 특히 점성 액체 조도를 갖는 성분(예를 들어, 오일)이거나, 주위 온도에서 왁스상 조도를 갖는, 특히 주위 온도에서 고체 또는 반-고체이고 15 내지 40℃의 온도 범위에서 용융 개시되는 성분인 하나 이상의 제1 성분을 제공하는 단계; 주위 온도 이상 내지 상기 제1 성분의 분해 온도 이하 범위내, 특히 주위 온도 이상 내지 120℃의 범위내, 보다 특히 40℃ 초과 내지 120℃의 범위내, 더욱 더 특히 50℃ 내지 120℃의 범위내, 훨씬 더 특히 55℃ 내지 120℃ 범위내의 융점 또는 용융 범위를 갖는 하나 이상의 제2 성분을 제공하는 단계; 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 혼합물을 상기 제2 성분의 융점 또는 용융 범위 이상 내지 상기한 제1 성분의 분해 온도 미만의 범위내, 특히 상기한 제2 성분의 융점 또는 용융 범위 이상 내지 120℃ 범위내의 온도로 교반하고 가열하거나 당해 혼합물을 이 온도에서 유지시킴으로써 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 균질한 액체 혼합물을 형성하는 단계; 액체 혼합물을, 이송 동안 당해 혼합물을 액체 형태로 유지시키도록 개조된 하나 이상의 이송 유니트에 의해 하나 이상의 분무 응결 유니트로 이송하는 단계; 상기 혼합물을 분무 응결시키는 단계; 및 분무 응결시 수득된 분말을 분리하는 단계를 포함하는, 분말의 제조방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 상기 방법으로부터 생성된 분말을 포함하는 고체 용량형의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

메르텐스 룰 요스 엠.

벨기에 비-2490 발렌 본스몰렌스트라트 22/4

키켄스 필립 레네 이레나

벨기에 비-2440 헬 모셀호렌 44

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- i) 주위 온도에서 액체 형태이거나, 주위 온도에서 고체 또는 반-고체이고 15 내지 40℃의 온도 범위에서 용융 개시되는 하나 이상의 제1 성분을 제공하는 단계;
- ii) 주위 온도 이상 내지 상기 제1 성분의 분해 온도 이하 범위내의 융점 또는 용융 범위를 갖는 하나 이상의 제2 성분을 제공하는 단계;
- iii) 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 혼합물을 상기 제2 성분의 융점 또는 용융 범위 이상 내지 상기한 제1 성분의 분해 온도 미만의 범위내, 특히 상기한 제2 성분의 융점 또는 용융 범위 이상 내지 120℃ 범위내의 온도로 교반하고 가열하거나 상기 혼합물을 이 온도에서 유지시킴으로써 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 균질한 액체 혼합물을 형성하는 단계;
- iv) 상기 액체 혼합물을, 이의 이송 동안 상기 혼합물을 액체 형태로 유지시키도록 개조된 하나 이상의 이송 유니트에 의해 하나 이상의 분무 응결 유니트로 이송하는 단계;
- v) 상기 혼합물을 분무 응결시키는 단계; 및
- vi) 상기 분무 응결시 수득된 분말을 분리하는 단계를 포함하는, 분말의 제조방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 제1 성분이 비타딘 오일, 레시틴 또는 시메티콘을 포함하거나 이들을 나타내는, 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 하나 이상의 제1 성분이 토크페롤 및/또는 토크페롤 유도체, 특히  $\alpha$ -토크페롤을 포함하거나 이들로 이루어지는, 방법.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 제2 성분이 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜을 포함하거나 이들로 이루어지는, 방법.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜 6000(PEG 6000)인, 방법.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기한 이송 유니트가 하나 이상의 공급 라인 및 하나 이상의 펌프를 포함하고, 이때 적어도 상기한 공급 라인이 가열가능하도록 개조되는, 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)에서 형성된 상기 균질한 액체 혼합물이 50중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 50중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 특히 상기 균질한 액체 혼합물이 75중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 25중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 보다 특히 상기 균질한 액체 혼합물이 90중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 10중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 훨씬 더 특히 상기 균질한 액체 혼합물이 92중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 8중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 더욱 더 특히 상기 균질한 액체 혼합물이 94중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 6중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 더욱 특히 상기 균질한 액체 혼합물이 96중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 4중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하는, 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)에서 형성된 상기 균질한 액체 혼합물이 약 92중량% 내지 약 99.9중량%, 특히 약 94중량% 내지 약 99.5중량%, 보다 특히 약 94중량% 내지 약 98중량% 또는 약 95중량% 내지 약 99중량% 또는 약 96중량% 내지 약 99중량% 또는 약 95중량% 내지 약 98중량% 또는 약 96중량% 내지 약 98중량%의 상기 하나 이상의 제2 성분 및 약 0.1중량% 내지 약 8중량%, 특히 약 0.5중량% 내지 약 6중량%, 보다 특히 약 2중량% 내지 약 6중량% 또는 약 1중량% 내지 약 5중량% 또는 약 1중량% 내지 약 4중량% 또는 약 2중량% 내지 약 5중량% 또는 약 2중량% 내지 약 4중량%의 상기 하나 이상의 제1 성분을 포함하는, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 성분의 융점 또는 용융 범위가 주위 온도 이상 내지 120℃ 범위내, 보다 특히 40℃ 초과 내지 120℃ 범위내, 훨씬 더 특히 50℃ 내지 120℃의 범위내, 더욱 더 특히 55℃ 내지 120℃의 범위내, 훨씬 더 특히 90℃ 이하인, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 따르는 방법으로 수득가능한 분말.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기한 하나 이상의 제2 성분으로서, 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜 약 92중량% 내지 약 99.9중량%, 특히 약 94중량% 내지 약 99.5중량%, 보다 특히 약 94중량% 내지 약 98중량% 또는 약 95중량% 내지 약 99중량% 또는 약 96중량% 내지 약 99중량% 또는 약 95중량% 내지 약 98중량% 또는 약 96중량% 내지 약 98중량%, 및 상기한 하나 이상의 제1 성분으로서, 토크페롤, 특히 α-토크페롤 약 0.1중량% 내지 약 8중량%, 특히 약 0.5중량% 내지 약 6중량%, 보다 특히 약 2중량% 내지 약 6중량% 또는 약 1중량% 내지 약 5중량% 또는 약 1중량% 내지 약 4중량% 또는 약 2중량% 내지 약 5중량% 또는 약 2중량% 내지 약 4중량%를 포함하거나 이들로 이루어지는, 분말.

#### 청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 약 40μm 내지 약 300μm 범위내, 특히 약 40μm 내지 약 200μm 범위내, 보다 특히 약 50μm 내지 약 180μm 범위내의 입자 크기 분포 d<sub>50</sub>을 갖는, 분말.

#### 청구항 13

하나 이상의 약제학적 활성 성분을 함유하는 고체 용량형을 제조하기 위한, 제10항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따르는 분말의 용도.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 고체 용량형이 하나 이상의 약제학적 활성 성분, 특히 진통제 화합물, 보다 특히 아편제 또는 아편제 유도체, 하나 이상의 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 하나 이상의 셀룰로스 에테르 유도체, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜 및 하나 이상의 비타민 오일, 특히 토크페롤을 포함하는, 용도.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기한 비타민 오일이, 상기 고체 용량형의 총 중량을 기준으로 하여, 1중량% 미만의 양으로 존재하는, 용도.

#### 청구항 16

- 제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항의 방법에 따르는 분말(성분 a)을 제공하는 단계,
- 하나 이상의 약제학적 활성 성분(성분 b)을 제공하는 단계,
- 하나 이상의 제3 성분(성분 c)을 제공하는 단계,
- 성분 a, b 및 c를 포함하는 혼합물을 형성하는 단계,

e) 상기한 혼합물을 고체 용량형으로 변형시키는 단계를 포함하는, 고체 용량형의 제조방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기한 하나 이상의 제3 성분(성분 c)이 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(비닐 알콜), 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 카복시 메틸셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 하나 이상의 제3 성분이 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 셀룰로스 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스인, 방법.

#### 청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,

- a) 제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항의 방법에 따르는 분말(성분 a)을 제공하는 단계,
- b) 하나 이상의 약제학적 활성 성분(성분 b)을 제공하는 단계,
- c) 하나 이상의 제3 성분(성분 c)을 제공하는 단계,
- d) 성분 a, b 및 c를 포함하는 혼합물을 형성하는 단계;
- e) 상기 혼합물을 용융 압출시키는 단계,
- f) 상기 압출된 생성물을 수집하는 단계 및
- g) 상기 압출된 생성물을 정제로 되도록 압축시키는 단계를 포함하는, 정제의 제조방법.

### 명세서

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물, 특히 고체 용량형, 예를 들어, 정제를 제조하는데 사용되기에 적합한 분말 제품이 수득되도록, 액체, 특히 비교적 소량의 액체, 보다 특히 비교적 소량의 유성(oily) 물질을 고체 물질 내에 균일하게 분포시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제학적 용도를 위한 고체 용량형, 예를 들어, 정제의 제조방법에 관한 것이기도 하다.

#### 배경 기술

[0002] 일반적으로, 고체 경구 용량형의 경우, 모든 부형제는 이에 균일하게 분포되어야 한다. 통상적으로 고체 부형제는 이들의 상대적인 양과 무관하게, 어떤 유의한 문제에 직면하지 않고 균일하게 혼합될 수 있는 반면, 액체, 보다 특히 비교적 소량의 오일을 고체 혼합물에 균일하게 분포시키는 것이 오히려 중요하다. 일부 고체 제형의 경우, 1중량% 미만, 심지어 0.5중량% 미만의 오일, 예를 들어, 비타민 E를 이에 균일하게 도입하는 것이 더욱 바람직할 것이다. 그러나, 균일한 혼합을 달성하기 위해 전체 제형을 용융시키는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

[0003] 미국 특허 제4,603,143호에 따라, 자유 유동성 비타민 E 또는 비타민 E 아세테이트 함유 분말은 비타민 E 또는 비타민 E 아세테이트의 액체 형태를 약 40 내지 약 60중량%의 함량을 수득하기에 충분한 양으로 실질적으로 불연속 비-무정형 응집물 형태의 규소 함유 흡수제에 첨가함으로써 수득된다. 상기한 응집물의 50% 이상은 최소한의 길이, 너비를 갖거나, 길이와 너비 둘 다 300 $\mu$ m여야 한다. 이 방법은 임의의 분무 건조 기술을 필요로 하지 않는다. 혼합 공정은 그 자체로 약간의 열을 발생하면서, 액체 비타민은 흡수성 분말의 표면에 흡수되어 흡수 공정을 향상시킨다는 것이 관찰되었다.

[0004] 영국 특허 제1,147,210호에서, 무수 미분된 고체 지용성 비타민 활성 제품의 제조에서 분무 건조 공정과 관련되는 문제점은 먼저 냉수 분산성 비겔화 콜로이드성 물질 및 물로부터 콜로이드성 용액을 제조한 다음, 이에 수불용성 지용성 비타민 활성 조성물을 분산시켜 제1 분산액을 형성한 다음, 상기 제1 분산액을 수 비혼화성 분산매질에 분산시켜 제2 분산액을 형성시킴으로써 해결된다. 이어서, 상기한 콜로이드성 물질이 고화될 때까지 물추출제를 사용하여 -10 내지 0 $^{\circ}$ C 범위내의 온도에서 물을 추출하고, 이에 의해 내부에 분산된 상기한 수불용성 지용성 비타민 활성 조성물을 함유하는 미분된 고체 입자가 형성된다. 이어서, -10 내지 0 $^{\circ}$ C 범위내의 온도에

서 고체 입자를 상기한 분산 매질로부터 분리한다. 최종적으로, 실질적으로 모든 잔류성 수분을 상기한 고체 입자로부터 제거한다. 영국 특허 제1,147,210호에 따라, 지용성 비타민 활성 성분으로서 비타민 E를 갖는 경우, 생성물의 91.5중량%가 -30 내지 +120메시(US 스크린 크기) 범위내이도록 입자 크기 분포를 갖는 미분된 생성물이 수득된다.

[0005] EP 제229 652 B1호에는, 담체 및 토크페롤의 총 중량을 기준으로 하여, 유리 토크페롤 형태로 토크페롤 20 내지 60중량% 및 담체 40 내지 80중량%를 함유하는 무수 효능 안정화된 미립자 자유 유동성 토크페롤 조성물이 이로부터, 추가로 효능 안정화제를, 안정화제와 토크페롤의 총 중량을 기준으로 하여, 2 내지 50중량%의 양으로 함유해야 하는 에멀전 또는 슬러리를 형성함으로써 수득될 수 있다고 기재되어 있다. 이 에멀전 또는 슬러리를 분무 건조시킨다. 적합한 효능 안정화제는 아스코르브산, 아스코르브산과 시스테인의 혼합물 및 시트르산과 시스테인의 혼합물인 것으로 기록되었다. 분무 건조된 생성물의 바람직한 입자 크기는 200 내지 500 $\mu$ m 범위내이다.

[0006] 미국 특허 제4,892,889호에 따라, 직접 압축 비타민 정제 제조용으로 적합한 분무 건조된 비타민 분말은 지용성 비타민, 불용수 30 내지 300의 젤라틴, 수용성 탄수화물 및 분무 건조를 허용하기에 유효한 양의 물을 포함하는 혼합물을 통상의 분무 건조기에서 분무 건조시킴으로써 수득된다. 최종 분말은 20 내지 60중량%의 지용성 비타민, 6 내지 46중량%의 젤라틴 및 압출을 방지하기에 유효한 양의 상기한 탄수화물을 함유할 수 있다.

[0007] 미국 특허 제4,262,017호에서는, 락토스의 생성으로부터의 매우 특정한 잔류 액체 중에 나트륨 또는 칼륨 카제이네이트를 용해시킴을 필요로 하는, 고함량의 비타민 E를 갖는 비타민 E 무수 분말의 제조방법이 기술된다. 수득된 용액은 압력 균질화기에서 유성 비타민 E 아세테이트와 혼합되어 분무 건조시 락토스, 나트륨 또는 칼륨 카제이네이트 및 비타민 E 아세테이트를 함유하는 분말을 형성하는 분산액을 형성해야 한다. 최종 분말 생성물은 10 내지 60중량%의 비타민 E 아세테이트를 함유해야 한다.

[0008] 국제공개공보 제W0 96/03979 A1호에서, 활성 성분의 조절 방출을 나타내는 고체 용량형은, 공진(resonant) 금속 원소 또는 노즐의 기계적 진동을 사용하는 분무 장치가 사용될 경우, 분무 건조 또는 분무 응결로 수득될 수 있다. 바람직한 양태에 따라서, 공진 금속 원소는 적합하게 형상화된 소노트로드(sonotrode)를 포함한다. 국제공개공보 제W0 96/03979 A1호에 따르는 방법으로, 조절 방출 고체 용량형을 수득하는데 필요한 장치의 전반적인 치수는 최소화될 수 있다.

[0009] 문서 제W0 98/35655 A2호는 2개 이상의 비혼화성 활성 성분을, 이들 성분이 서로 접촉하지 않는 방식으로 고체 용량형에 도입하는 방법을 기술한다. 이는 제1 활성 성분을 먼저 고용점 지질 또는 유지질 성분에 분포시킨 다음, 제2 활성 성분을 제1 활성 성분을 함유하는 상기 과립화 고용점 지질 및 다른 저융점 지질 또는 유지질 성분과 혼합함으로써 달성된다. 고용점 지질 및 저융점 지질의 중량비는 1:5 내지 5:1의 범위내이어야 한다. 제1 활성 성분은 분무 응결에 의해 고용점 지질 또는 유지질 성분에 도입될 수 있다고 기술된다.

[0010] 국제공개공보 제W0 99/12864 A2호에 따라, 스테아르산 왁스, 글리세릴 지방산 에스테르, 글리세릴 모노스테아레이트 및 라우르산 왁스는 활성 약제학적 제제와 혼합한 후 분무 응결시킬 수 있다. 유사하게, 국제공개공보 제W0 95/17174 A1호에는, C<sub>14-18</sub> 지방, C<sub>16-20</sub> 지방산 및 C<sub>14-18</sub> 왁스 및 디옥틸설포석시네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 물질을 포함하는 혼합물을 분무 응결시킨다고 기술된다.

[0011] 상기 확립된 절차의 경우, 일반적으로 단지 다량의 비타민 E 또는 이의 유도체가 사용될 수 있다. 따라서, 유성 화합물, 예를 들어, 비타민 E를 오히려 소량으로 정제 제조용으로 사용된 고체 부형제에 균일하게 도입하는 것이 또한 바람직하다.

#### 발명의 내용

[0012] 따라서, 본 발명의 목적은 주위 온도에서 액체 형태이거나 왁스상 조도(waxy consistency)를 갖는 성분, 특히 이러한 성분의 소량, 예를 들어, 왁스 또는, 특히 유성 물질을 고체 성분, 특히 비교적 다량의 고체 성분에 균일하게 도입하는 방법을 제공하는 것이다. 액체를 고체 성분에 균일하게 도입하는 방법은 바람직하게는 또한 다량을 산업적 규모에서 처리할 수 있도록 하는 연속 공정이다. 이어서, 우수하고 허용가능한 블렌드 균일성(주위 온도에서 액체 형태이거나 수득된 분말에서 왁스상 조도를 갖는 성분의 균일한 분포, 바람직하게는 상대 표준편차 6% 이하(이하 실시예 5 참조))을 갖는 이렇게 수득된 분말은 고체 용량형, 특히 약제학적 사용을 위한 고체 용량형, 예를 들어, 정제, 캡슐, 비드, 펠릿 제조용으로 사용될 수 있다. 추가로, 본 발명의 목적은 주위 온도에서 액체 형태이거나 왁스상 조도를 갖는 성분, 특히 상기 고체 용량형 내에 균일하게 분포된 비교적 소량



의 상기 성분, 예를 들어, 유성 물질을 포함하는 고체 용량형, 예를 들어, 정제를 제조하는 방법을 제공하는 것이다. 이렇게 수득된 고체 용량형, 특히 정제는 상기한 성분에 대한 우수하고 허용가능한 함량 균일성을 갖는다. 본 발명의 또하나의 목적은 최종 고체 용량형에 도달하기 위해 공개된 각종 경로를 유지하면서 고체 용량형을 생산하기 위한 다목적 기준을 제공함으로써 보다 큰 융통성을 제공하는 것이다.

[0013] 한 국면에 따라, 본 발명의 기초가 되는 상기 문제점은

[0014] i) 주위 온도에서 액체 형태인, 특히 점성 액체 조도를 갖는 성분(예를 들어, 오일)이거나, 주위 온도에서 왁스상 조도를 갖는, 특히 주위 온도에서 고체 또는 반-고체이고 15 내지 40℃의 온도 범위에서 용융 개시되는 성분인 하나 이상의 제1 성분을 제공하는 단계;

[0015] ii) 주위 온도 이상 내지 상기 제1 성분의 분해 온도 이하 범위내, 특히 주위 온도 이상 내지 120℃ 범위내, 보다 특히 40℃ 초과 내지 120℃ 범위내, 더욱 더 특히 50℃ 내지 120℃ 범위내, 훨씬 추가로 특히 55℃ 내지 120℃ 범위내의 용점 또는 용융 범위를 갖는 하나 이상의 제2 성분을 제공하는 단계;

[0016] iii) 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 혼합물을 상기 제2 성분의 용점 또는 용융 범위 이상 내지 상기한 제1 성분의 분해 온도 미만의 범위내, 특히 상기 제2 성분의 용점 또는 용융 범위 이상 내지 120℃ 범위내의 온도로 교반하고 가열하거나 당해 혼합물을 이 온도에서 유지시킴으로써 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 균질한 액체 혼합물을 형성하는 단계;

[0017] iv) 상기 액체 혼합물을, 이의 이송 동안 당해 혼합물을 액체 형태로 유지시키도록 개조된 하나 이상의 이송 유니트에 의해 하나 이상의 분무 응결 유니트로 이송하는 단계;

[0018] v) 상기 혼합물을 분무 응결시키는 단계; 및

[0019] vi) 상기 분무 응결시 수득된 분말을 분리하는 단계를 포함하는, 분말의 제조방법에 의해 해결되었다.

[0020] 본 발명의 의미에서 주위 온도에서 왁스상 조도를 갖는 성분은 주위 온도에서 고체 또는 반-고체이고 15 내지 40℃의 온도 범위에서 용융 개시되는 성분으로서 정의될 수 있다.

[0021] 본 발명의 의미에서, 주위 온도에서 액체 형태이거나 주위 온도에서 왁스상 조도를 갖는 하나 이상의 제1 성분은 올리고머 및 중합체를 포함하는 유기 분자이고, 즉 무기 화합물이 아니다. 이들 화합물은 열에 노출될 경우, 예를 들어, 단일 또는 이중 결합의 파열에 의해 또는 산화 및/또는 중합 반응에 의해 분해된다, 즉 이들의 원래 구조를 느슨하게 한다. 특정 화합물의 경우, 특정량의 에너지/열이 분해를 개시하는데 필요하다. 이는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 예를 들어, 국제공개공보 제W0 2005/053656 A1호에 잘 반영되어 있다.

[0022] 또한, 본 발명의 의미에서, 하나 이상의 제1 성분은 주위 온도에서 액체 형태로 제공되거나 주위 온도에서 왁스상 조도를 갖는다. 즉, 예를 들어, 오일 형태일 경우, 결정과는 동떨어진 내부 구조를 갖는 상기한 제1 성분이 사용된다.

[0023] 하나의 양태에서 따라서, 균질한 액체 혼합물은 50중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 50중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 특히 균질한 액체 혼합물은 75중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 25중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 보다 특히 균질한 액체 혼합물은 90중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 10중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 훨씬 더 특히 균일한 액체 혼합물은 92중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 8중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 훨씬 더 특히 균일한 액체 혼합물은 94중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 6중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 더욱 특히 균일한 액체 혼합물은 96중량% 이상의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 4중량% 이하의 상기한 하나 이상의 제1 성분을 포함한다. 또다른 양태에 따라서, 균일한 액체 혼합물은 약 92중량% 내지 약 99.9중량%, 특히 약 94중량% 내지 약 99.5중량%, 더욱 특히 약 94중량% 내지 약 98중량% 또는 약 95중량% 내지 약 99중량% 또는 약 96중량% 내지 약 99중량% 또는 약 95중량% 내지 약 98중량% 또는 약 96중량% 내지 약 98중량%의 하나 이상의 제2 성분 및 약 0.1중량% 내지 약 8중량%, 특히 약 0.5중량% 내지 약 6중량%, 보다 특히 약 2중량% 내지 약 6중량% 또는 약 1중량% 내지 약 5중량% 또는 약 1중량% 내지 약 4중량% 또는 약 2중량% 내지 약 5중량% 또는 약 2중량% 내지 약 4중량%의 하나 이상의 제1 성분을 포함한다.

[0024] 또다른 양태에 따라서, 분말 제품을 제조하는 방법은 추가로 분리된 분말을 상기 제2 성분의 용점 또는 용융 범

위 이하의 온도에서, 특히 고체 용량형을 생산하는데 사용될 때까지 유지시킴을 포함한다.

[0025] 상기한 제1 성분은 바람직하게는 주위 온도에서 액체 형태로 존재하고, 특히 주위 온도에서 유성 조도를 갖는다. 본 발명의 의미에서 주위 온도는 통상적으로 약 18℃ 내지 약 25℃ 범위내, 특히 20 내지 25℃ 범위내의 온도를 포함한다. 본 발명의 의미에서 액체인 제1 성분은 또한 주위 온도에서 점성이어서, 예를 들어, 필요할 경우, 압력에 의해 공급 라인을 통해 이송되도록 하는 화합물 또는 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0026] 적합한 유성 또는 왁스상 제1 성분은, 예를 들어, 식물성 오일, 동물성 오일, 광물성 오일 및 합성 오일 또는 왁스, 예를 들어, 실리콘 오일 또는 왁스, 실온에서 액체인 폴록사머, 분자량 3000 미만의 폴리에틸렌글리콜 및 이들의 혼합물을 포함한다. 광물성 오일 또는 왁스는, 예를 들어, 파라핀 오일 또는 왁스, 특히 이소-파라핀 오일 또는 왁스를 포함한다. 적합한 실리콘 오일은 디메티콘, 치환된 디메티콘 및 선형 디메티콘, 시메티콘, 사이클로메티콘 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 식물성 오일은 면실유, 팜유, 올리브유, 피마자유, 평지씨유, 대두유, 땅콩유, 코코넛 오일, 해바라기유 또는 순무 종자유 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 의미에서 오일은 추가로 지방산 에스테르의 알킬 에스테르(여기서, 알킬 그룹은 1 내지 30개의 탄소원자를 갖고, 지방산은 12 내지 28개의 탄소원자를 갖는다), 장쇄 지방 알콜 또는 지방산(예: 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 올레산)을 포함한다. 특별한 서브-그룹은 C<sub>16-18</sub> 지방산의 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르, 예를 들어, 팔미트산, 헵타데칸산, 미리스트산 또는 스테아르산의 메틸, 에틸 또는 이소프로필 에스테르이다. 지방산 글리세라이드 및 지방산 부분 글리세라이드도 또한 포함된다. 본 발명의 의미에서 적합한 왁스는 왁스상 조도를 갖고 15℃ 내지 40℃의 온도 범위에서 용융 개시되는 유용성 물질, 예를 들어, 레시틴을 의미한다. 바람직한 양태에서, 제1 성분은 하나 이상의 비타민 오일, 레시틴, 시메티콘 또는 이들의 혼합물을 포함하거나 이들을 나타낸다. 추가의 바람직한 양태에서, 제1 성분은 비타민 오일, 레시틴 또는 시메티콘으로부터 선택된 성분을 포함하거나 이 성분을 나타낸다. 가장 바람직한 양태에서, 제1 성분은 비타민 오일, 예를 들어, 토코페롤 및/또는 토코페롤 유도체를 포함하거나 이를 나타낸다. 토코페롤은 이의 입체이성체 형태를 포함하여, α-, β-, γ-, δ- 및 ε-토코페롤(크로마놀 환 상의 메틸 그룹의 수로 결정됨)을 포함한다. 상기한 토코페롤 화합물의 각종 혼합물도 또한 사용될 수 있다. 상기한 성분 중에서, α-토코페롤이 가장 바람직하다. 적합한 토코페롤 유도체는 토코페롤 에스테르, 예를 들어, dl-토코페릴 아세테이트를 포함한다. 토코페롤 및 토코페롤 유도체는 분무 용결에 의해 수득된 분말과 함께 활성 성분 및/또는 산화방지제로서 사용될 수 있다.

[0027] 바람직하게는, 상기한 제1 성분은 액체 산화방지제, 예를 들어, α-토코페롤이다.

[0028] 상기한 제2 성분은 바람직하게는 37℃ 이상의 융점 또는 용융 범위를 갖는 성분이며, 상기 융점 또는 용융 범위는 응결 공정 동안 에너지 투입량을 감소시키기 위해 매우 고온은 아니다. 바람직하게는, 제2 성분은 이의 융점 바로 위에서는 열적으로 분해되지 않는다. 제2 성분의 예시적인 융점 또는 용융 범위는 주위 온도 이상 내지 120℃, 특히 40℃ 초과 내지 120℃, 보다 특히 50℃ 내지 120℃, 훨씬 더 특히 55℃ 내지 120℃ 범위에 이른다. 바람직하게는, 제2 성분의 융점 또는 용융 범위는 90℃를 초과해서는 안 되고, 바람직하게는 제2 성분의 융점 또는 용융 범위는 40℃ 초과 내지 90℃, 더욱 바람직하게는 45℃ 내지 90℃, 훨씬 더 바람직하게는 48℃ 내지 77℃ 범위에 이른다. 바람직하게는, 제2 성분은 신속하게 냉각되는 성분이다. 제2 성분으로서 사용되는 적합한 성분은 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(비닐알콜), 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록실프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카복시 메틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물; 왁스 또는 왁스상 물질, 예를 들어, 옐로우 또는 화이트 왁스 USP, 글리세릴 트리스테아레이트, 카나우바 왁스, 수소화 식물성 오일, 예를 들어, 수소화 피마자유, 세틸 알콜, 라놀린 알콜, 임의로 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E와 배합된 글리세릴 모노스테아레이트, 밀랍, 미세결정성 왁스(또는 마이크로왁스), 젤루시르(gelucire) 50/13, 폴리옥실글리세라이드, 예를 들어, 스테아로일 마크로폴글리세라이드, 글리세릴 베헤네이트, 예를 들어, 콤프리톨(Compritol) 888 ATO<sup>R</sup>, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 예를 들어, 프레시롤(Precirol) ATO 5<sup>R</sup>, 비타민 E TPGS(토코페롤 글리세릴 석시네이트) 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다. 제2 성분으로서 사용되는 바람직한 성분은 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 왁스 또는 왁스상 물질, 예를 들어, 옐로우 또는 화이트 왁스 USP, 글리세릴 트리스테아레이트, 카나우바 왁스, 수소화 식물성 오일, 예를 들어, 수소화 피마자유, 세틸 알콜, 라놀린 알콜, 임의로 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E와 배합된 글리세릴 모노스테아레이트, 밀랍, 미세결정성 왁스(또는 마이크로왁스), 젤루시르 50/13, 폴리옥실글리세라이드, 예를 들어, 스테아로일 마크로폴글리세라이드, 글리세릴 베헤네이트, 예를 들어, 콤프리톨 888 ATO<sup>R</sup>, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 예를 들어, 프레시롤 ATO 5<sup>R</sup>, 비타민 E TPGS(토코페롤 글리세릴 석



시네이트) 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다.

- [0029] 하나 이상의 제2 성분은 바람직하게는 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 3000 내지 20000, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 6000(PEG 6000)을 포함한다. 보다 바람직하게는, 하나 이상의 제2 성분은 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 3000 내지 20000, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 6000(PEG 6000)으로 이루어진다.
- [0030] 바람직하게는, 상기한 제2 성분은 산화에 민감한 성분, 예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 보다 특히 PEG 6000이다.
- [0031] 상기한 균질한 액체 혼합물은, 분말을 제조하기 위한 본 방법의 한 양태에 따라, 상기한 하나 이상의 제1 성분을 가열로 인해 액체 형태로 존재하는 상기한 하나 이상의 제2 성분에 첨가함으로써 획득된다.
- [0032] 상기 균질한 액체 혼합물은 바람직하게는 제1 성분으로서의 토크페롤, 특히  $\alpha$ -토크페롤 및 제2 성분으로서의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 보다 특히 PEG 6000을 포함하거나 또는 특히 이들로 이루어진다.
- [0033] 분무 응결은 그 자체로 당해 기술 분야에 익히 공지되어 있다. 분무 응결 공정에서, 용융 상태의 물질 또는 혼합물은 소위 분무 기체를 사용하여 챔버 속에서 분무하여 소적을 형성한다. 분무 챔버에서, 온도는 소적을 고화시켜 분말화 생성물을 형성하도록 분무된 용융 물질 또는 혼합물의 응점 이하이다. 본 발명의 방법에 의해, 분무 응결시 액체, 극히 작은 양의 제1 성분(특히 액체 형태로 존재하는 성분, 예를 들어, 유성 물질)이 특히 주위 온도에서 고체 상태인 제2 성분의 벌크 피상 내에 균일하게 분포될 수 있음이 밝혀졌다. 분무 응결용으로 사용될 수 있는 장비는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되어 있다.
- [0034] 분무 응결 단계에서, 일반적으로 가열된 분무 기체, 바람직하게는, 불활성 기체, 예를 들어, 질소가 분무 노즐에서 약 60℃ 내지 약 120℃, 특히 약 80℃ 내지 약 120℃, 특히 약 95℃ 내지 약 110℃ 범위내의 온도를 갖는 분무 응결 유니트와 함께 사용된다. 바람직하게는, 분무 응결 유니트에서 약 20kg/h 내지 약 50kg/h, 특히 약 25kg/h 내지 약 45kg/h 범위의 분무 기체 속도로 사용된다. 분말의 제조방법의 추가의 국면에 따라, 분무된 액적을 냉각시키기 위한 분무 응결 유니트와 함께 사용된 공정 기체, 예를 들어, 질소 기체는 약 0℃ 내지 약 15℃, 특히 약 2℃ 내지 약 12℃ 범위내의 온도를 갖는다. 분무 응결 유니트는 바람직하게는 하나 이상의 분무 노즐, 바람직하게는 2개의 유체 노즐을 포함하고, 상기한 분무 노즐은 바람직하게는 약 1mm 내지 약 4mm, 특히 약 1.5mm 내지 약 3mm, 보다 특히 약 1.5mm 내지 약 2mm 범위내의 직경을 갖는다. 사용되는 장치의 종류, 균질한 혼합물의 목적 점도, 혼합물의 열안정성, 배치의 크기 등을 고려하여 분무 응결 공정의 가장 적합한 변수를 인지하는 것은 당해 기술 분야의 숙련가의 기술 범위내인 것으로 간주된다.
- [0035] 당해 방법의 한 양태에서, 상기한 이송 유니트는 하나 이상, 특히 하나의 공급 라인 및 하나 이상, 특히 하나의 펌프를 포함하고, 여기서, 하나 이상의 상기 공급 라인은 가열가능하도록 개조된다. 상기한 하나 이상의 제2 성분은 바람직하게는 이송 유니트에서, 특히 공급 라인에서 적어도 부분적으로 용융된다. 이 양태에서, 하나 이상의 제1 성분은 바람직하게는 분무 노즐에 들어가기 전에 용융된 제2 성분에 첨가되고, 예를 들어, 하나 이상의 제1 성분을 공급 용기 또는 공급 라인 중의 용융된 제2 성분에 첨가한다. 바람직하게는, 공급 용기는 가열가능하도록 개조된다. 바람직하게는, 공급 용기 및 공급 라인이 모두 가열된다.
- [0036] 따라서, 본 발명으로 획득된 분말은 바람직하게는 75중량% 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 보다 특히 PEG 6000, 및 25중량% 이하의 토크페롤, 특히  $\alpha$ -토크페롤을 포함하고, 보다 특히 이들로 이루어지고; 보다 특히 당해 분말은 90중량% 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 보다 특히 PEG 6000, 및 10중량% 이하의 토크페롤, 특히  $\alpha$ -토크페롤을 포함하고, 보다 특히 이들로 이루어지고; 훨씬 더 특히 당해 분말은 92중량% 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 보다 특히 PEG 6000, 및 8중량% 이하의 토크페롤, 특히  $\alpha$ -토크페롤을 포함하고, 보다 특히 이들로 이루어진다. 또다른 양태에 따라, 본 발명으로 획득된 분말은 바람직하게는 약 92중량% 내지 약 99.9중량%, 특히 약 94중량% 내지 약 99.5중량%, 보다 특히 약 96중량% 내지 약 99중량%, 더욱 보다 특히 약 96중량% 내지 약 98중량%의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 보다 특히 PEG 6000, 및 약 0.1중량% 내지 약 8중량%, 특히 약 0.5중량% 내지 약 6중량%, 보다 특히 약 1중량% 내지 약 4중량%, 더욱 보다 특히 약 2중량% 내지 약 4중량%의 토크페롤, 특히  $\alpha$ -토크페롤을 포함하고, 보다 특히 이들로 이루어진다. 또다른 양태에 따라, 본 발명에 따라 획득된 분말은 바람직하게는 약 92중량% 내지 약 99.9중량%, 특히 약 94중량% 내지 약 99.5중량%, 보다 특히 약 94중량% 내지 약 98중량% 또는 약 95중량% 내지 약 99중량% 또는 약 96중량% 내지 약 99중량% 또는 약 95중량% 내지 약 98중량% 또는 약 96중량% 내지 약 98중량%의 하나 이상의 제2 성분, 및 약 0.1중량% 내지 약 8중량%, 특히 약 0.5중량% 내지 약 6중

량%, 보다 특히 약 2중량% 내지 약 6중량% 또는 약 1중량% 내지 약 5중량% 또는 약 1중량% 내지 약 4중량% 또는 약 2중량% 내지 약 5중량% 또는 약 2중량% 내지 약 4중량%의 하나 이상의 제1 성분을 포함하고, 보다 특히 이들로 이루어진다.

[0037] 또다른 양태에서, 본 발명의 방법으로 수득된 분말 생성물은 바람직하게는 약 40 $\mu$ m 내지 약 300 $\mu$ m, 특히 약 40 $\mu$ m 내지 약 200 $\mu$ m, 보다 특히 약 50 $\mu$ m 내지 약 180 $\mu$ m 범위내의 입자 크기 분포(PSD) d<sub>50</sub>을 갖는다. 본 발명의 방법으로 수득된 생성물 입자의 경우, 형상이 본질적으로 구형은 아니고, 이러한 불규칙적으로 형상화된 입자의 입자 크기는 상기 불규칙적으로 형상화된 입자와 본질적으로 동일한 용적을 갖는 구의 직경을 고려함으로써 측정된다. 입자 크기는, 예를 들어, 레이저 회절 기술로 측정될 수 있다. 평균 입자 크기(d<sub>50</sub>)는 분말 입자의 50 질량%가 보다 큰 직경을 갖고, 나머지 50질량%가 보다 작은 직경을 갖는 크기 또는 직경으로서 규칙적으로 정의된다.

[0038] 본 발명의 방법으로 수득가능하거나 이에 의해 수득된 분말은 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 함유하는 약제학적 고체 용량형, 예를 들어, 캡슐 또는 정제 제조용으로 특히 적합하다. 따라서, 본 발명은 또한 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 함유하는 고체 용량형을 제조하기 위한, 본 발명의 방법으로 수득가능하거나 이에 의해 수득된 분말의 용도에 관한 것이기도 하다.

[0039] 본 발명의 방법에 따라 수득된 분말을 사용하여, 상기 제1 성분을, 고체 용량형의 총 중량을 기준으로 하여, 1 중량% 미만, 특히 0.4중량% 미만, 예를 들어, 약 0.05 내지 약 0.3중량% 범위내 또는 약 0.1 내지 약 0.15중량% 범위내로 함유하는 약제학적 용도용 고체 용량형이 제조될 수 있다. 바람직하게는, 제1 성분은 상기 고체 용량형에 균질하게/균일하게 분포된다.

[0040] 또다른 국면에 따라, 본 발명에 기초하는 문제는

[0041] a) 하나 이상의 약제학적 활성 성분(성분 a)을 제공하는 단계,

[0042] b) 본 발명에 따르는 상기 분무 응결 공정에 따르는 분말(성분 b)을 제공하는 단계,

[0043] c) 하나 이상의 제3 성분(성분 c)을 제공하는 단계,

[0044] d) 성분 a, b 및 c를 포함하는 혼합물을 형성하는 단계,

[0045] e) 상기 혼합물을 고체 용량형으로 변형시키는 단계를 포함하는, 고체 용량형, 특히 정제의 제조방법에 의해 해결되었다.

[0046] 약제학적 활성 성분이 주위 온도에서 액체 형태이거나 주위 온도에서 왁스상 조도를 갖는 성분일 경우, 약제학적 활성 성분은 본 발명의 분무 응결 공정에 따라 분말에 도입될 수 있고, 따라서, 본 발명은 또한

[0047] a) 본 발명에 따르는 상기 분무 응결 공정에 따르는 분말(성분 a)을 제공하는 단계(여기서, 제1 성분, 특히 제1 액체 성분은 약제학적 활성 성분이고, 하나 이상의 제2 성분은 상기 정의된 바와 같다),

[0048] b) 하나 이상의 제3 성분(성분 b)을 제공하는 단계,

[0049] c) 성분 a 및 b를 포함하는 혼합물을 형성하는 단계,

[0050] d) 상기 혼합물을 고체 용량형으로 변형시키는 단계를 포함하는, 고체 용량형의 제조방법을 포함한다는 것이 입증된다.

[0051] 단계 c)하의 혼합물은 예를 들어, 유체 상 중에서 블렌딩하거나 고전단 또는 저전단 과립화기 중에서 습식-, 건식- 또는 용융 과립화에 의해 또는 슬러깅(몰러 압착기)에 의해 형성될 수 있다.

[0052] 적합한 약제학적 활성 성분은 국소 생리학적 효과를 발휘하는 것들 뿐만 아니라 경구 투여 후 전신 효과를 발휘하는 것들이다. 적합한 활성 성분의 예는 다음을 포함한다:

[0053] 진통제 및 소염제(NSAID, 펜타닐, 인도메타신, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 파라세타몰, 피록시캄, 트라마돌, 타펜타돌, COX-2 억제제, 예를 들어, 셀레콕시브 및 로페콕시브);

[0054] 항부정맥제(프로카인아미드, 퀴니딘, 베라파밀);

[0055] 항균제 및 항원충제(아목시실린, 암피실린, 벤자틴 페니실린, 벤질페니실린, 세파클로르, 세파드록실, 세프프로질, 세푸록심 약세틸, 세팔렉신, 클로르암페니콜, 클로로퀸, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클라불란산,

클린다마이신, 독시시클린, 에리트로마이신, 플루클록사실린 나트륨, 할로판트린, 이소니아지드, 카나마이신 설  
페이트, 린코마이신, 메플로퀸, 미노사이클린, 나프실린 나트륨, 날리딕스산, 네오마이신, 노르플록사신, 오플  
록사신, 옥사실린, 페녹시메틸-페니실린 칼륨, 피리메타민-설파독심, 스트렙토마이신);

[0056] 항응고제(와파린);

[0057] 항우울제(아미트립틸린, 아목사핀, 부트리프틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 도티에핀, 독세핀, 플루옥세틴,  
레복세틴, 아미넵틴, 셀레길린, 게피론, 이미프라민, 탄산리튬, 미안세린, 밀나시프란, 노르트립틸린,  
파록세틴, 세르트랄린; 3-[2-[3,4-디하이드로벤조푸로[3,2-c]피리딘-2(1H)-일]에틸]-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피  
리미딘-4-온);

[0058] 당뇨병 치료제(글리벤클라미드, 메트포르민);

[0059] 항간질약(카바마제핀, 클로나제팜, 에토석시미드, 가바펜틴, 라모트리진, 레벤티라세탐, 페노바르비톤, 페니토  
인, 프리미돈, 티아가빈, 토피라메이트, 발프로미드, 비가바트린);

[0060] 항진균제(암포테리신, 클로트리마졸, 에코나졸, 플루코나졸, 플루사이토신, 그리세오폴빈, 이트라코나졸, 케토  
코나졸, 미코나졸 니트레이트, 니스타틴, 테르비나핀, 보리코나졸);

[0061] 항히스타민제(아스테미졸, 신나리진, 사이프로헵타딘, 데카보에톡실로라타딘, 펙소페나딘, 플루나리진, 레보카  
바스틴, 로라타딘, 노라스테미졸, 옥사토미드, 프로메타진, 테르페나딘);

[0062] 항고혈압제(캡토프릴, 에날라프릴, 케탄세린, 리시노프릴, 미녹시딜, 프라조신, 라미프릴, 레세르핀, 테라조  
신);

[0063] 항무스카린제(아트로핀 설페이트, 히오신);

[0064] 항신생물제 및 항대사제(백금 화합물, 예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴; 탁산, 예를 들어, 파클리탁셀, 도세  
탁셀; 테칸, 예를 들어, 캄프토테신, 이리노테칸, 토포테칸; 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈테신,  
빈크리스틴, 비노렐빈; 뉴클레오사이드 유도체 및 염산 길항제, 예를 들어, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 갠  
시타빈, 더캅토프린, 티오구아닌, 클라드리빈, 메토티렉세이트; 알킬화제, 예를 들어, 니트로젠 머스타드, 예를  
들어, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 클로메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 또는 니트로소우레아, 예를 들어, 카  
무스틴, 로무스틴 또는 기타 알킬화제, 예를 들어, 부설판, 다카바진, 프로카바진, 티오테파; 항생제, 예를 들  
어, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미토마이신; HER 2항체,  
예를 들어, 트라스투주마브; 포도펄록톡신 유도체, 예를 들어, 에토포사이드, 테니포사이드; 파르네실 트랜스퍼  
라제 억제제; 안트라키논 유도체, 예를 들어, 미토크산트론; hdm2 길항제; HDAC 억제제; cMet 억제제);

[0065] 항편두통제(알니디탄, 나라트립탄, 수마트립탄);

[0066] 항과킨슨제(브로모크립틴 메실레이트, 레보도파, 셀레길린);

[0067] 항정신병제, 최면제 및 진정제(알프라졸람, 부스피론, 클로르디아제폭사이드, 클로르프로마진, 클로자핀, 디아  
제팜, 플루펜틱솔, 플루페나진, 플루라제팜, 9-하이드록시리스페리돈, 로라제팜, 마자페르틴, 올란자핀, 옥사제  
팜, 피모자이드, 피팜페론, 피라세탐, 프로마진, 리스페리돈, 셀포텔, 세로켈, 세르틴톨, 설피라이드,  
테마제팜, 티오티센, 트리아졸람, 트리플루페리돌, 지프라시돈, 졸피뎀);

[0068] 항뇌졸중제(루벨루졸, 루벨루졸 옥사이드, 릴루졸, 압티가넬, 엘리프로딜, 레마세미드);

[0069] 진해제(덱스트로메토르판, 라에보드로프로피진);

[0070] 항바이러스제(아시클로비르, 간시클로비르, 로비리드, 티비라펜, 지도부딘, 라미부딘, 지도부딘+라미부딘, 디다  
노신, 잘시타빈, 스타부딘, 아바카비르, 로피나비르, 암프레나비르, 네비라핀, 에파비렌즈, 델라비르딘, 인디나  
비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 아테포비르, 하이드록시우레아, 에트라비린, 다루나비르,  
릴피비린);

[0071] 베타-아드레날린 수용체 차단제(아테놀롤, 카베딜롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 프로파놀롤);

[0072] 심장 수축 촉진제(암리논, 디기톡신, 디곡신, 밀리논);

[0073] 코르티코스테로이드(베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 부테소니드, 텍사메타손, 하이드로코르티손,  
메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론);

- [0074] 살균제(클로르헥시딘);
- [0075] 이뇨제(아세타졸라미드, 프루세마이드, 하이드로클로로티아지드, 이소소르비드);
- [0076] 효소;
- [0077] 정유(아네톨, 아니스 오일, 캐러웨이, 카르다몸, 카시아 오일, 시네올, 시나몬 오일, 클로브 오일, 코리엔더 오일, 데텐톨화 민트 오일, 딜 오일, 유칼립투스 오일, 유제놀, 생강, 레몬 오일, 머스타드 오일, 네롤리 오일, 너트메그 오일, 오렌지 오일, 페퍼민트, 세이지, 스피어민트, 테르피네올, 타임);
- [0078] 위장 제제(시메티딘, 시사프리드, 클레보프리드, 디페녹실레이트, 돔페리돈, 파모티딘, 란소프라졸, 로페라미드, 로페라미드 옥사이드, 메살라진, 메토클로프라미드, 모사프리드, 니자티딘, 노르시사프리드, 울살라진, 오메프라졸, 판토프라졸, 페르프라졸, 프루칼로프리드, 라베프라졸, 라니티딘, 리도그렐, 설파살라진);
- [0079] 지혈제(아미노카프로산);
- [0080] 지질 조절제(아토르바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 프로부콜, 심바스타틴);
- [0081] 국소 마취제(벤조카인, 리그노카인);
- [0082] 오피오이드 진통제(부프레노르핀, 코데인, 텍스트로모라미드, 디하이드로코데인, 하이드로코돈, 옥시코돈, 모르핀);
- [0083] 부교감신경 유사약물 및 치매 치료제(ATT-082, 엡타스티그민, 갈란타민, 메트리포네이트, 밀라멜린, 네오스티그민, 피소스티그민, 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 사브코멜린, 탈사클리딘, 크사노멜린, 메만틴, 라자베마이드);
- [0084] 펩타이드 및 단백질(항체, 베카플레르민, 사이클로스포린, 에리트로포이에틴, 면역글로불린, 인슐린);
- [0085] 성 호르몬(오에스트로겐: 복합 오에스트로겐, 에티닐오에스트라디올, 메스트라놀, 오에스트라디올, 오에스티리올, 오에스트론; 프로게스토겐: 클로르마디논 아세테이트, 사이프로테론 아세테이트, 17-데아세틸 노르게스티메이트, 데소게스트렐, 디에노게스트, 디드로게스테론, 에티노디올 디아세테이트, 게스토덴, 3-케토 데소게스트렐, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드록시-프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤, 노레틴드론, 노레틴드론 아세테이트, 노레티스테론, 노레티스테론 아세테이트, 노레티노드렐, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 노르게스트리에논, 프로게스테론, 퀴게스타놀 아세테이트);
- [0086] 자극제(실테나필);
- [0087] 혈관확장제(암로디핀, 부플로메딜, 아밀 니트라이트, 딜티아젠클, 디피리다몰, 글리세릴 트리니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 리도플라진, 몰시도민, 니카르디핀, 디페리핀, 옥스펜티필린, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트); 이들의 N-옥사이드, 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 이들의 용매화물 및 이들의 입체화학적 이성체 형태.
- [0088] 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 활성 성분의 염기 형태를 적합한 유기 및 무기 산으로 처리함으로써 용이하게 수득될 수 있는 산 부가염 형태를 포함한다. 적합한 산은, 예를 들어, 하이드로할산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산 등; 황산; 질산; 인산 등; 또는 유기 산, 예를 들어, 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 2-하이드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 옥살산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 2-하이드록시-1,2,3-프로판트리카복실산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-메틸-벤젠설폰산, 사이클로헥산설폰산, 2-하이드록시벤조산, 4-아미노-2-하이드록시벤조산 및 유사 산이다. 역으로, 염 형태는 알칼리로 처리하여 유리 염기 형태로 전환시킬 수 있다.
- [0089] 산성 양성자를 함유하는 활성 성분은 적합한 유기 및 무기 염기로 처리하여 이들의 무독성 금속 또는 아민 부가염으로 전환시킬 수 있다. 적합한 염기 부가염 형태는, 예를 들어, 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 염 등, 유기 염기와 염, 예를 들어, 1급, 2급 및 3급 지방족 및 방향족 아민, 예를 들어, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 4개의 부틸아민 이성체, 디메틸아민, 디에틸아민, 디에탄올아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 디-n-부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 퀴누클리딘, 피리딘, 퀴놀린 및 이소퀴놀린, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올, 하이드라바민 염 및 아미노산과의 염, 예를 들어, 아르기닌, 리신 등을 포함한다.



- [0090] 용어 용매화물은 활성 성분이 형성할 수 있는 수화물 및 용매 부가 형태 뿐만 아니라 이의 염을 포함한다. 이러한 형태의 예는, 예를 들어, 수화물, 알콜레이트 등이다.
- [0091] 활성 성분의 N-옥사이드 형태는 하나 또는 다수의 3급 질소원자가 소위 N-옥사이드로 산화되는 활성 성분의 N-옥사이드 형태이다.
- [0092] 용어 "입체화학적 이성체 형태"는 활성 성분이 포함할 수 있는 모든 가능한 입체이성체 형태를 정의한다. 보다 특히, 입체생성 중심은 R- 또는 S-배열 또는 시스 또는 트랜스 배열을 가질 수 있고, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 활성 성분은 E- 또는 Z-배열을 가질 수 있다.
- [0093] 바람직하게는, 약제학적 활성 성분은 진통성 화합물, 특히 오피오이드 또는 오피오이드 유도체, 예를 들어, 타펜타돌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염, 예를 들어 타펜타돌 HCl이다.
- [0094] 고체 용량형의 제조방법에서 정의된 바와 같은 본 발명에 따르는 본 분무 응결 공정에 따르는 분말을 수득하기에 적합한 제1 및 제2 성분은 분무 응결된 분말에 대해 상기 정의된 바와 같다.
- [0095] 상기한 하나 이상의 제3 성분은 바람직하게는 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(비닐 알콜), 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 카복시 메틸셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택된 친수성 중합체를 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 상기한 친수성 중합체는 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드) 및/또는 셀룰로스 유도체, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함할 수 있다. 또다른 바람직한 양태에서, 상기한 친수성 중합체는 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 및 셀룰로스 유도체, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하고, 특히 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0096] 바람직하게는, 상기한 하나 이상의 제3 성분은 산화에 민감한 성분, 예를 들어, 폴리(알킬렌 옥사이드)이다.
- [0097] 상기한 하나 이상의 제3 성분은 또한 바람직하게는 약제학적 활성 성분을 점차적으로, 서서히 또는 연속적으로 방출하는 조절 방출 매트릭스를 구성하는 하나 이상의 친수성 중합체를 포함할 수 있다. 상기한 중합체는 투여 후 수성 유체와 접촉시 팽윤되어 규칙적으로 점성의 약물 방출 조절 겔 층을 생성한다. 중합체의 점도는 바람직하게는 150 내지 100,000mPa.s(20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도)의 범위내이다. 이러한 중합체의 예는
- [0098] - 알킬셀룰로스, 예를 들어, 메틸셀룰로스;
- [0099] - 하이드록시알킬셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시부틸셀룰로스;
- [0100] - 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스;
- [0101] - 카복시알킬셀룰로스, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스;
- [0102] - 카복시알킬셀룰로스의 알칼리 금속염, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸셀룰로스;
- [0103] - 카복시알킬알킬셀룰로스, 예를 들어, 카복시메틸에틸셀룰로스;
- [0104] - 카복시알킬셀룰로스 에스테르;
- [0105] - 기타 천연, 반합성, 또는 합성 폴리사카라이드, 예를 들어, 알긴산, 이의 알칼리 금속 및 암모늄 염, 카라기난, 갈락토만난, 트라가칸트, 아가-아가, 아라비아 검, 구아 검, 크산탄 검, 전분, 펙틴, 예를 들어, 나트륨 카복시-메틸아밀로펙틴, 키틴 유도체, 예를 들어, 키토산, 폴리프릭탄, 이눌린;
- [0106] - 폴리아크릴산 및 이의 염;
- [0107] - 폴리메타크릴산 및 이의 염, 메타크릴레이트 공중합체;
- [0108] - 폴리비닐알콜;
- [0109] - 폴리비닐피롤리돈, 폴리비롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체;
- [0110] - 폴리비닐알콜과 폴리비닐피롤리돈의 배합물;
- [0111] - 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체이다.



- [0112] 바람직한 친수성 중합체는 폴리사카라이드, 보다 특히 셀룰로스 유도체, 가장 특히 셀룰로스 에테르 유도체이다.
- [0113] 가장 바람직한 셀룰로스 유도체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다.
- [0114] 상이한 점도 등급의 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스가 시판되고 있다.
- [0115] 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 바람직하게는 약 3,500mPa.s 내지 약 100,000mPa.s의 범위내, 특히 약 4,000mPa.s 내지 약 20,000mPa.s의 범위내의 점도 등급, 가장 특히 약 6,500mPa.s 내지 약 15,000mPa.s의 점도 등급(20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도)을 갖는다. 예시적인 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는, 예를 들어, 하이프로멜로스 2208(DOW, Antwerp, Belgium) 또는 하이프로멜로스 2910이다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 적합한 점도 또는 치환 등급을 인지하는 것은 숙련가들이 알고 있는 것으로 간주된다.
- [0116] 1,500mPa.s 이하의 점도(20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도)를 갖는 하이드록시프로필 셀룰로스, 특히 약 150 내지 약 700mPa.s의 범위내, 바람직하게는 200 내지 600mPa.s의 점도를 갖는 하이드록시프로필 셀룰로스, 예를 들어, 클루셀(Klucel) EF<sup>R</sup>(Hercules, Wilmington, USA)이 바람직하다.
- [0117] 매트릭스를 구성하는 친수성 중합체는 주로 제제의 조절된, 특히 점차적, 느린 또는 연속적인 약동학적 방출 프로파일을 제공한다. 제제 중의 처리된 중합체의 양에 따라, 방출 프로파일은 조절될 수 있다. 바람직하게는, 본 제형 중의 친수성 중합체의 양은 약 0.01 내지 약 80%(w/w), 특히 약 10% 내지 약 80%(w/w), 또는 약 20% 내지 약 80%(w/w), 또는 약 30% 내지 약 80%(w/w) 또는 약 40% 내지 약 80%(w/w)의 범위에 이른다. 또한, 중합체의 배합물을 사용할 경우, 상기한 중합체의 비는 또한 제제의 방출 프로파일에 영향을 미친다. 예를 들어, 하나 이상의 친수성 중합체, 바람직하게는 셀룰로스 유도체, 보다 특히 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 사용할 경우, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 중량%(% w/w)는 바람직하게는 0 내지 약 16% 범위에 이르고, 하이드록시프로필 셀룰로스의 중량%는 바람직하게는 약 25% 내지 약 62%의 범위에 이른다. 하이드록시프로필 셀룰로스 대 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 비는 바람직하게는 1:5 내지 5:1, 더욱 바람직하게는 1:1 내지 5:1, 가장 바람직하게는 3:1 내지 5:1의 범위에 이른다.
- [0118] 상이한 중합체의 배합은 활성 성분이 매트릭스로부터 방출되는 상이한 메카니즘의 결합 가능성을 제공한다. 이러한 배합으로 자유롭게 제제의 약동학적 방출 프로파일의 조절을 촉진시킨다. 활성 성분이 친수성 매트릭스로부터 방출될 수 있는 3개의 주요 메카니즘, 용해, 부식 및 확산이 존재한다. 활성 성분은 가용성 중합체의 매트릭스 네트워크에 균일하게 분산될 경우에 용해 메카니즘에 의해 방출된다. 네트워크는 점차적으로 위장관에서 용해되어 이의 부하량을 점차적으로 방출시킨다. 매트릭스 중합체는 또한 매트릭스 표면으로부터 점차적으로 침식되어 또한 활성 성분을 제때에 방출시킬 수 있다. 활성 성분이 불용성 중합체로 구성된 매트릭스 내에서 처리될 경우, 이는 확산에 의해 방출되고, 위장 유체는 불용성 스폰지형 매트릭스를 침투하고, 다시 밖으로 확산되어 약물을 부하한다.
- [0119] 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 매트릭스로부터 하나 이상의 활성 성분의 방출은 결합된 방출 메카니즘 세트에 의해 발생한다. 하이드록시프로필 셀룰로스와 비교하여 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 높은 용해도에 기인하여, 전자는 점차적으로 용해되어 매트릭스로부터 침식되는 반면, 후자는 활성 성분을 주로 확산에 의해 방출시키는 스폰지형 매트릭스 형성제로서 보다 잘 작용한다.
- [0120] 상기한 하나 이상의 제3 성분은 또한 약제학적으로 허용되는 제형화 제제를 포함하여 제제의 제조, 압축성, 외관 및 맛을 촉진시킬 수 있다. 이들 제형화 제제는, 예를 들어, 희석제 또는 충전제, 활주제, 결합제, 과립화제, 고결방지제, 윤활제, 향미제, 감미제, 염료, 안료 및 방부제를 포함한다.
- [0121] 충전제는 가용성 충전제, 예를 들어, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 말토스, 만니톨, 소르비톨, 이눌린으로부터, 및 불용성 충전제, 예를 들어, 인산이칼슘 또는 인산삼칼슘, 탄산이칼슘, 탈크, 미세결정성 셀룰로스, 규화된 미세결정성 셀룰로스로부터 선택될 수 있다. 흥미로운 충전제는 락토스, 특히 락토스 일수화물이다. 상이한 등급의 락토스가 사용될 수 있다. 본 발명에 바람직하게 사용되는 한 형태의 락토스는 락토스 일수화물, 특히 200메쉬(예를 들어, 네덜란드 베젤의 DMV로부터 시판됨)이다. 다른 바람직한 락토스 일수화물 형태는 입자의 98%(w/w)가 250 $\mu$ m보다 작은 직경을 갖고, 입자의 30%(w/w) 내지 60%(w/w)가 100 $\mu$ m의 직경을 갖고, 입자의 최대 15%(w/w)가 45 $\mu$ m보다 작은 직경을 가짐을 특징으로 한다. 이러한 락토스 일수화물은, 예를 들어, 네덜란드 베젤의 DMV로부터 형태 DCL 11의 락토스 일수화물로서 시판될 수 있다. 표시 DCL은 "직접 압축 락토스"를 의미한다. 수 11은 제조업자의 참조 번호이다. 또다른 흥미로운 충전제는 만니톨, 예를 들어, 미세 등급 만니

톨 또는 직접 압축 만니톨(Roquette)이다.

- [0122] 충전제의 중량%는 바람직하게는 0% 내지 약 54%(w/w), 특히 약 6% 내지 약 54%(w/w) 범위에 이른다.
- [0123] 고체 용량형에 추가로 포함될 수 있는 제형화 제제 중에는, 제제, 예를 들어, 폴리비돈; 전분; 아카시아 검; 젤라틴, 해초 유도체, 예를 들어, 알긴산, 나트륨 및 칼슘 알기네이트; 유용한 결합성 및 과립화 특성을 갖는 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스; 활주제, 예를 들어, 콜로이드성 실리카, 전분 또는 탈크; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 팔미테이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 파라핀, 나트륨 또는 마그네슘 라우릴 설페이트; 점착방지제, 예를 들어, 탈크 및 옥수수 전분을 언급할 수 있다.
- [0124] 상기한 약제학적으로 허용가능한 제형화 제제 이외에, 사이클로덱스트린 또는 이의 유도체가 또한 포함되어 활성 성분의 용해 속도를 향상시킬 수 있다. 사용될 수 있는 사이클로덱스트린은 당해 기술 분야에 공지된 약제학적으로 허용되는 치환되지 않은 및 치환된 사이클로덱스트린, 보다 특히  $\alpha$ ,  $\beta$  또는  $\gamma$ -사이클로덱스트린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어,  $\beta$ -사이클로덱스트린 에테르, 예를 들어, 디메틸- $\beta$ -사이클로덱스트린 및 폴리에테르, 예를 들어, 하이드록시프로필  $\beta$ -사이클로덱스트린 및 하이드록시에틸  $\beta$ -사이클로덱스트린을 포함한다. 또다른 적합한 형태의 치환된 사이클로덱스트린은 실포부틸사이클로덱스트린이다. 이 형태도 또한 본 발명에서 예상된다.
- [0125] 적합한 감미제는 수크로스, 글루코스, 프럭토스 또는 강한 감미제, 즉 수크로스와 비교할 경우, 높은 감미율을 갖는 제제(예를 들어, 수크로스보다 10배 이상의 감미제)를 포함한다. 적합한 강한 감미제는 아스파탐, 사카린, 나트륨 또는 칼륨 또는 칼슘 사카린, 아세설팜 칼륨, 수크랄로스, 알리탐, 크실리톨, 사이클라메이트, 네오메이트, 네오헤스페리딘 디하이드로칼콘 또는 이들의 혼합물, 타우마틴, 팔라티니트, 스테비오사이드, 레바우디오사이드, 마그나스위트(Magnasweet<sup>R</sup>)를 포함한다.
- [0126] 적합한 향미제는 과일 향미제, 예를 들어, 뿌떠 프루티, 체리, 나무딸기, 블랙 커런트 또는 딸기 향미제, 또는 강한 향미제, 예를 들어, 카라멜 초콜렛 향미제, 달콤한 카라멜 톤, 민트 쿨 향미제, 판타지 향미제, 바닐라, 그레나딘, 과라나, 차페 향미제(지보단, 특히 차페 향미제 11031-31) 등을 포함한다. 향미제의 배합물도 또한 사용될 수 있다.
- [0127] 적합한 염료 또는 안료는 산화철 또는 알루미늄레이크를 포함한다.
- [0128] 상기한 방법으로 획득될 수 있는 고체 용량형은 정제, 정제 전구체, 캡슐, 펠릿, 비드 및 압출물을 포함한다.
- [0129] 상기한 공정의 e) 및 d) 각각의 시점하에 지시된 성분의 혼합물의 고체 용량형으로의 변형은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 약제학적으로 허용되는 방법, 예를 들어, 과립화, 직접 압축을 포함하는 정제화, 슬터깅, 캡슐 충전, 압출, 펠릿화 등을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0130] 따라서, 본 발명의 한 양태는
- [0131] a) 본 발명의 상기 분무 응결 공정에 따라 분말(성분 a)을 제공하는 단계,
- [0132] b) 하나 이상의 제1, 특히 고체 약제학적 활성 성분(성분 b)을 제공하고/하거나 하나 이상의 제2 약제학적 활성 성분을 단계 a)의 상기 분말과 함께, 특히 제1 성분의 형태로 제공하는 단계,
- [0133] c) 하나 이상의 제3 성분(성분 c)을 제공하는 단계,
- [0134] d) 이들로부터 혼합물을 형성하는 단계,
- [0135] e) 상기 혼합물을 용융압출시키는 단계,
- [0136] f) 상기 압출된 생성물을 수집하는 단계, 및
- [0137] g) 상기 압출된 생성물을 고체 용량형, 특히 정제로 압축시키는 단계를 포함하는, 고체 용량형, 특히 정제의 제조방법에 관한 것이다.
- [0138] 바람직하게는, 하나의 양태에서, 상기한 제1 약제학적 활성 성분, 상기한 분말 및 상기한 제3 성분은 주위 온도에서 고체이다.
- [0139] 용융 압출시, 압출된 생성물은 일반적으로 정제 전구체의 하나의 가능한 형태를 나타내는 하나 이상의 스트랜드 형태로 존재한다. 또는, 이는 또한 압출된 생성물, 특히 스트랜드를 본 발명의 의미에서 정제 전구체의 또다른

형태를 나타내는 개별적 단편으로 절단할 수 있다. 이들 개별적 단편은 바람직하게는 이로부터 형상화될 수 있는 정제의 길이 치수를 갖거나 이에 근접해진다. 특정 양태의 경우, 스트랜드가 절단 직전에 45℃ 이하, 주위 온도 이하, 특히 10℃ 이하의 온도로 냉각되는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다.

[0140] 본 발명의 의미에서 고체 용량형의 제조방법은 바람직하게는 적어도 성분 a), b) 및 c) 및 a) 및 c)가 각각 혼합물을 고체 용량형으로 변형시키기 전에, 특히 용융 압출 전에, 바람직하게는 적어도 성분 a) 및 b) 및 상기 제3 성분, 및 성분 a) 및 상기 제3 성분은 각각 이들의 고체 상태로 존재하면서 균일하게 혼합되는 것을 필요로 한다.

[0141] 고체 용량형, 바람직하게는 압출물의 제조방법의 경우, 바람직하게는 5중량% 이상의 상기 약제학적 활성 성분, 특히 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는, 보다 특히 이들로 이루어진 상기한 하나 이상의 제3 성분 20중량% 이상 및 특히 비타민 오일 및 폴리알킬렌 글리콜, 특히 토크페롤 및 PEG 6000을 포함하는, 보다 특히 이들로 이루어진 분무 응결된 분말 3중량% 이상이 사용된다. 이들 분말은 특히 분무 응결된 분말의 총 중량을 기준으로 하여, 상기 제1 성분의 50중량% 이하, 특히 25중량% 이하, 보다 특히 10중량% 이하, 훨씬 더 특히 8중량% 이하, 더욱 더 특히 6중량% 이하 또는 4중량% 이하를 포함하는 분무 응결된 분말로서 특히 바람직하다.

[0142] 본 발명의 목적의 또다른 측면에 따라서, 본 발명의 방법에 따라 수득된, 특히 상기한 본 발명의 용융 압출 방법에 따라 수득된 하나 이상의 정제 전구체를 제공하는 단계, 상기한 정제 전구체를 정제 편치로 처리하는 단계, 정제 또는 정제들을 천공 단계/압축 단계 후 정제 편치로부터 수집하는 단계를 포함하는, 경구 용량형으로서 약제학적 적용을 위한 정제의 제조방법이 교시되어 있다. 상기한 방법을 수행하는 한 방식에 따라서, 정제 전구체는 압출물로부터 개별적인 단편 형태로, 특히 최종 정제의 치수에 근접하게 절단하고, 상기 단편을 타정기로 옮기고, 천공 단계/압축 단계로 처리하고, 이때 천공된 정제는 정제 편치로부터 수집된다. 또는, 압출된 스트랜드 형태의 정제 전구체를 타정기로 옮기고, 그 자체로 천공 단계/압축 단계로 처리하고, 이때 천공된 정제는 정제 편치로부터 수집된다. 또다른 양태에서, 정제의 제조방법은 용융 압출 공정으로부터 가온될 경우에 절단된 개별적 단편 형태의 정제 전구체 또는 스트랜드 형태의 정제 전구체를 천공 단계/압축 단계로 처리함을 포함한다. 또는, 이 공정은 절단된 개별적 단편 형태의 정제 전구체 또는 스트랜드 형태의 정제 전구체를 천공 단계/압축 단계로 처리하면서 주위 온도 이상 내지 상기한 정제 전구체 중의 상기한 하나 이상의 제2 성분 및 상기한 하나 이상의 제3 성분의 융점 또는 용융 범위 이하의 온도를 갖는다는 것을 포함한다. 절단된 개별적 단편 형태의 압출된 정제 전구체 또는 스트랜드 형태의 정제 전구체를 천공 단계/압축 단계로 처리하면서 주위 온도 이하, 특히 15℃ 이하의 온도를 갖는다는 것도 또한 물론 가능하다.

[0143] 상기로부터, 하나의 양태에 따라, 본 발명은 또한

[0144] a) 주위 온도에서 액체 형태로 존재하는, 특히 점성 액체 조도를 갖는 성분(예를 들어, 오일)이거나, 주위 온도에서 왁스상 조도를 갖는, 특히 주위 온도에서 고체 또는 반-고체이고 15 내지 40℃의 온도 범위에서 용융 개시되는 성분인 하나 이상의 제1 성분을 제공하는 단계; 주위 온도 이상 내지 상기 제1 성분의 분해 온도 이하 범위내, 특히 주위 온도 이상 내지 120℃의 범위내, 보다 특히 40℃ 초과 내지 120℃의 범위내, 더욱 더 특히 50℃ 내지 120℃의 범위내, 훨씬 더 특히 55℃ 내지 120℃ 범위내 또는 90℃ 이하의 융점 또는 용융 범위를 갖는 하나 이상의 제2 성분을 제공하는 단계; 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 혼합물을 상기 제2 성분의 융점 또는 용융 범위 이상 내지 상기한 제1 성분의 분해 온도 미만의 범위내, 특히 상기한 제2 성분의 융점 또는 용융 범위 이상 내지 120℃ 범위내, 보다 바람직하게는 90℃ 이하의 온도로 교반하고 가열하거나 당해 혼합물을 이 온도에서 유지시킴으로써 상기한 하나 이상의 제1 성분 및 상기한 하나 이상의 제2 성분을 포함하는 균질한 액체 혼합물을 형성하는 단계; 상기 액체 혼합물을, 이송 동안 당해 혼합물을 액체 형태로 유지시키도록 개조된 하나 이상의 이송 유니트에 의해 하나 이상의 분무 응결 유니트로 이송하는 단계; 상기 혼합물을 분무 응결시키는 단계; 및 분무 응결시 수득된 분말을 분리하는 단계를 포함하는 방법에 따르는 분말(성분 a)을 제공하는 단계,

[0145] b) 하나 이상의 약제학적 활성 성분(성분 b)을 제공하는 단계,

[0146] c) 하나 이상의 제3 성분(성분 c)을 제공하는 단계,

[0147] d) 성분 a, b 및 c를 포함하는 혼합물을 형성하는 단계,

[0148] e) 상기 혼합물을 용융압출시키는 단계,

[0149] f) 특히 하나 이상의 스트랜드 형태 또는 상기한 하나 이상의 스트랜드를 절단하여 수득된 개별적인 단편 형태

의 압출된 생성물을 수집하는 단계,

[0150] g) 특히 하나 이상의 스트랜드 형태 또는 상기한 하나 이상의 스트랜드를 절단하여 수득된 개별적인 단편 형태의 상기 압출된 생성물을 타정기에 적용하는 단계, 및

[0151] h) 정제 또는 정제들을 천공 단계/압축 단계 후 타정기로부터 수집하는 단계를 포함하는, 정제의 제조방법에 관한 것이기도 하다는 것을 유추할 수 있다.

[0152] 바람직한 양태에서, 하나 이상의 제1 성분은 하나의 성분, 특히  $\alpha$ -토코페롤이고, 하나 이상의 제2 성분은 하나의 성분, 특히 폴리알킬렌 글리콜폴리알킬렌 글리콜, 보다 특히 폴리(에틸렌) 글리콜, 훨씬 더 특히 PEG 6000이다.

[0153] 본 발명은 또한 상기한 방법으로 수득가능하거나 수득된 고체 용량형, 특히 정제에 관한 것이기도 하다. 상기한 고체 용량형은 또한 정제 전구체, 예를 들어, 상기한 용융 압출 공정으로부터 생성된 생성물일 수 있고, 상기한 정제 전구체는 추가로 정제로 압축시킬 수 있다.

[0154] 본 발명으로, 극히 작은 양의 액체 또는 왁스상 화합물, 예를 들어, 오일을 주위 온도에서 고체인 물질에 균일하게 분포시켜, 바람직하게는 작은 입자 크기 분포를 갖고 고체 용량형, 특히 약제학적 정제의 제조용으로 사용되기에 적합한 분말 생성물을 형성할 수 있다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 본 발명의 방법에 의해, 주위 온도에서 고체가 아니라 액체 또는 왁스상인 극히 미량의 부형제를 고체 용량형, 예를 들어 정제에 균질한 방식으로 도입하는 것이 유리하게 가능하다. 또한, 최종 제형 중의 주위 온도에서 액체 또는 왁스상인 이들 매우 소량의 생성물을 미세하게 조정하는 것도 가능하다. 예를 들어, 정제 제형 중의 비타민 E/토코페롤의 양을, 정제의 중량을 기준으로 하여, 약 0.05 내지 약 0.5중량%의 범위내로 미세하게 조정할 수 있고, 상기한 정제의 특성 프로파일은, 예를 들어, 저장 안정성 및 제형화의 용이함과 관련하여 최적화될 수 있다. 유리한 저장 안정성 특징은 정제 자체에 대해 유리할 뿐만 아니라 정제 천공 단계/압축 단계에 사용되는 정제 전구체에 대해서도 유리하다. 즉, 압출된 정제 전구체를 정제 천공 단계/압축 단계에 즉시 적용할 필요가 없고, 이에 의해 정제 제조업자는 작동 방식을 크게 확대한다. 예를 들어, 최종 약제학적 정제 제형의 효능에 영향을 미치지 않고 하나의 생산 시설로부터 다른 생산 위치로 본 발명의 정제 전구체를 수송하는 것도 가능하다. 본 발명의 분무 응결 공정에 의해 수득된 분말 생성물이 주위 온도에서 자주 점착성으로 되는 경향이 없다는 것은 본 발명의 다른 이점이다.

[0155] 명세서 뿐만 아니라 청구의 범위에서 기술된 특징은 단독으로 또는 발명을 다양한 양태로 실현하기 위한 모든 조합으로 필수적으로 사용될 수 있다. 분무 응결 공정을 위해 기술된 상이한 양태를 또한 고체 용량형의 제조방법에 적용한다. 본원에서 사용된 용어 "약"은 값의  $\pm 10\%$ 를 의미한다.

#### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0156] 실시예 1:

[0157] 다음 조성을 갖는 분무 응결된 분말의 제조:

[0158] DL- $\alpha$ -토코페롤(비타민 E) 4.00중량%

[0159] 폴리에틸렌 글리콜 6000(PEG 6000) 96.00중량%

[0160] 용융물 제조 공정:

[0161] 비타민 E 및 PEG 6000의 필요량을 칭량하였다. Chromalox Micro Therm 온도 조절 시스템이 장착된 혼합기를 갖는 적합하게 크기조절된 스테인레스 스틸 공급 탱크를 질소로 퍼징하였다. PEG 6000을 공급 탱크에 서서히 첨가하였다. 부분적으로 용융되면, 혼합기로 진탕시켜 용융을 촉진시켰다. PEG 6000이 완전히 첨가되고 용융되면, 용융 온도  $80^{\circ}\text{C}$ 를 유지시켰다. 탱크를 질소로 계속 퍼징하였다. 비타민 E를 용융된 PEG 6000에 첨가하였다. 분무 응결이 개시되기 전에 10분 이상 동안 계속 혼합하였다. 분무 응결 공정 내내 진탕시켰다.

[0162] 분무 응결 공정:

[0163] 공급 라인을 위한 열 조절기를  $90^{\circ}\text{C}$ 로 설정하고, 약 30분 이상 동안 예열하였다.

[0164] 분무 응결 공정을 개시하였다:



- [0165] 장치: Niro-PSD-2<sup>R</sup>(오리피스 직경 2.0mm의 2개의 유체 노즐)
- [0166] 분무 기체: 질소(80℃)
- [0167] 분무 기체 압력 1.0bar
- [0168] 공정 기체: 질소, 유속 425 CMH
- [0169] 공급 속도: 9kg/h
- [0170] 유출구 온도: 10℃
- [0171] 응축기 온도: 0℃.
- [0172] 분무 응결된 분말의 수집
- [0173] 분무 응결된 분말을 생성물 드럼(실링 전에 최소 5분 동안 질소로 퍼징함) 중의 사이클론으로부터 수집하였다.
- [0174] 실시예 2(비교 실시예)
- [0175] 비타민 E를 함유하는 분말의 제조
- [0176] 목적은 소량의 비타민 E를 분말 블렌드 속에서 분포시키는 것이다. 분말 블렌드는 타펜타돌 HCl, 폴리에틸렌 옥사이드 7M, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜 6000으로 이루어진다.
- [0177] a) 고체 담체 상에서 비타민 E의 흡수
- [0178] 소량의 액체, 예를 들어, 비타민 E를 분말에 도입하는 한가지 방식은 먼저 액체를 고체 담체에 흡수시킨 다음, 고체 부형제의 나머지와 블렌딩하는 것이다. 회석이 중요할 경우, 이는 기하학적으로 수행될 수 있다, 예를 들어, 비타민 E 함유 담체를 하나 이상의 고체 분말(들)과 혼합하고(특정의 회석물을 수득하기 위해), 수득된 블렌드를 동일하거나 다른 고체 분말(들)로 다시 회석시켰다.
- [0179] 먼저, 비타민 E를 부형제 중의 하나, 즉 분말 블렌드의 주요 성분인 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 7 M에 흡수시키고자 시도하였다. 이로써 PEO 9부에 비타민 E 1부를 피복시키고자 하였다. PEO 7M 상에서 비타민 E의 분포는 성공적이지 않았다.
- [0180] b) 따라서, 담체를 도입하고, 즉 분말은 구체적으로, 이의 큰 표면적 때문에 사용하는데, 이의 필요한 양은 원래의 제형 특성을 너무 많이 간섭하지 않도록 하기 위해 가능한 한 적게 할 수 있다.
- [0181] 노이실린(합성 무정형 마그네슘 알루미늄 메타실리케이트)이 이의 높은 표면적 때문에 비타민 E의 흡수를 위한 고체 담체로서 선택되고, 화학적으로 불활성인 특성으로 제안되었다. 2개의 이용가능한 노이실린 등급(후지 케미칼 인더스트리 캄파니(Fuji Chemical Industry Co.)), US2 및 UFL2를 사용하여 비타민 E에 대한 흡수 능력을 선별하였다.
- [0182] 비타민 E-노이실린 블렌드는 가열 자켓 없이 미니프로(MiniPro's) 투여 시린지 및 밀폐된 루프 시스템을 사용하지 않고 250ml의 물을 갖는 Pro-C-epT Mi-Pro 랩-스케일 고전단 과립화기로 제조하였다. 노이실린, 비타민 E 및 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>을 칭량하고, 과립화 볼로 옮기고, 생성물 품질이 더 이상 향상되지 않는 점까지 전단시켰다. Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>을 착색제로서 1% 농도로 첨가하여 블렌드의 균일성을 육안으로 모니터하였다. 비타민 E를 약 40℃로 가열하여 점도를 감소시키고, 따라서 우수한 칭량 및 분포를 가능하게 하였다.
- [0183] 노이실린 상의 비타민 E(1:1 w:w)
- [0184] US2 유형 노이실린은 매우 큰 덩어리의 형성과 함께 비타민 E의 매우 불량한 분포를 제공하였다.
- [0185] 피복된 UFL2의 초기 국면은, 일부 작은 덩어리가 또한 존재하지만, 노이실린 UFL2 상에 비타민이 성공적으로 흡수된 것이었다. 그러나, 경시적으로 혼합물은 강하게 응집되기 시작하였다. 1일 이내에, 효과는 이미 뚜렷하였고, 수일 후에, 응집은 피복된 분말 대신에 거대한 입자 크기의 과립이 형성되었다.



- [0186] 노이실린 등급 US2 및 UFL2에 의한 비타민 E의 분포에서 뚜렷한 차이 때문에, 예비혼합물 및 추가의 회석물을 제조하기 위한 추가의 실험은 단지 UFL2로만 수행하였다.
- [0187] c) 예비혼합물(추가의 부형제에 의한 피복된 담체의 회석물(노이실린 상의 비타민))의 제조
- [0188] 비타민 E 피복된 노이실린 UFL2(1:1 w:w)를 75 $\mu$ m 체를 통해 체질하고, 1g의 피복된 담체를 먼저 불활성 부형제로서 24g의 폴리(에틸렌 옥사이드)(PEO) 7M과 블렌딩하였다(= 1/25 회석 단계)(예비혼합물). 이어서, 2.5g의 이 예비혼합물을 다시 47.5g PEO 7M(= 1/20 회석 단계)(최종 혼합물)과 다시 블렌딩하여 1/500 회석 비율이 되게 하였다. 블렌드는 터블라(Turbula) 혼합기를 사용하여 제조하였다.
- [0189] 예비혼합물 및 최종 혼합물의 국면은 육안으로 균질하였다. 이들 혼합물을 1주일 이상 후에 재시험하였고, 안정하게 잔류하는 반면, 회석되지 않은 노이실린-비타민 E는 상기한 바와 같이 경시적으로 완전히 응집되었다. 이 실험에서, 산업적인 규모에 실용적이지 않은 매우 미세한 체(75 $\mu$ m 체)를 사용하였다.
- [0190] 노이실린 UFL2 상의 비타민 E(1:2.5 w:w)
- [0191] 블렌드 품질을 향상시키기 위해, 노이실린 덩어리는 피해야 한다. 이는 과립화기에서 덩어리의 형성 뿐만 아니라 생산 후 응집 경향의 예방을 포함한다. 따라서, 노이실린의 비율을 증가시켜 담체/비타민 E 혼합물을 안정화시키려고 시도하였다. 덩어리 형성을 예방하는 것을 돕기 위해, 비타민 E를 전체적으로 노이실린 상에서 칭량하는 대신 시린지로 첨가하였다. 추가로, PEO 중의 피복된 담체의 즉시 회석물의 옵션을 시도하였다. 추가로 체질의 필요성을 평가하였다. 이러한 목적을 위해, 노이실린의 단일 배치를 피복하고, 4개 분획으로 나누고, 이 중 2개는 추가로 처리하지 않고, 하나는 체질하고(500 $\mu$ m 체), 2개의 분획을 사용하여 예비혼합물들을 생성하고, 다시 하나의 예비혼합물을 체질한다(피복된 담체를 500 $\mu$ m 체로 체질한(75 $\mu$ m 체와 비교하여 생산 규모로 보다 더 조정됨) 다음, PEO로 회석시킨다(1/25 회석)).
- [0192] 비타민 E(40°C)의 가열은 시린지를 충전시키는데 충분한 점도로 감소시키는데 필요한 것으로 밝혀졌다. 시린지를 사용함으로써, 덩어리의 형성은 크게 감소되는데, 이는 이전에 비타민 E가 과립화기 벽에 부착되어 불 방전 후 덩어리를 유도할 수 있기 때문이다.
- [0193] 노이실린의 양을 증가시켜 응집물 형성 정도를 감소시키는 것을 도왔지만, 이를 충분하게 방지하지는 못하였다. 수득된 분말이 체질된 경우, 이는 초기에 투명한 응집물이었지만, 1일 후에는 체질되지 않은 담체와 더 이상 구별되지 않았다.
- [0194] 예비혼합물 중의 비타민 E의 분포는 담체 응집물의 조악한 분산액으로 제한되었다는 것을 알 수 있다. 또한 착색된 응집물과 거의 백색인 PEG 사이의 차이는 경시적으로 약간 증가하고, 이는 불안정한 시스템을 나타낸다.
- [0195] EtOH를 갖는 노이실린 UFL2 상의 비타민(1:2.5:0.8 w:w):
- [0196] 응집물 형성을 최소화하면서 노이실린 상의 비타민 E 분포를 추가로 향상시키기 위해, 비타민 E 혼화성 용매를 선택하여 농후한 유성 비타민 E의 점도를 크게 개질시켰다. 이 실험에서, 2.77g의 비타민 E를 투여 시린지를 충전시키기 전에 2.22g의 에탄올 96° 와 혼합하였다. 혼합은 250ml 볼을 사용하여 Mi-Pro에서 일어났다. 비타민 E/에탄올 용액을 7.1g 노이실린 UFL2 및 약 100mg의 산화철을 함유하는 볼에 주입하였다. 상기 실험에서 기술된 바와 같이, 4개의 분획을 단일 피복 배치로부터 제조하였다. 2개의 분획은 처리되지 않은 피복된 담체이고, 이중 하나만 500 $\mu$ m 체를 통해 체질하고, 2개의 분획은 추가로 예비혼합물을 회석시키고, 다시 하나를 체질하였다(피복된 담체는 500 $\mu$ m 체로 체질한 다음, PEO로 회석시킴). 예비혼합물은 1부의 피복된 노이실린 및 19부의 PEO 7M으로 이루어져 예비혼합물을 위한 1/20의 회석율을 수득한다. 모든 분획을 250mbar 진공하에 30°C에서 밤새 건조시켰다.
- [0197] 에탄올을 사용하여, 비타민 E는 시린지를 충전하기 위해 더 이상 가열될 필요가 없는데, 이는 비타민 E가 강한 산화방지제여서 열에 너무 많이 노출되지 않도록 하는 것이 가장 좋기 때문에 유리한 것으로 간주된다. 기술적으로, 담체 피복은 현재 과립화 볼에서 덩어리 형성 없이 완전히 수행될 수 있다. 그러나, 시간에 따라, 회석되지 않은 담체는 사전에 체질되었든 안되었든 응집되기 시작하였다. 예비혼합물의 국면은 확대했을 때 균질한 것처럼 보였다. 분획을 후건조시키면 실제로 샘플 중에 추가의 응집을 생성하는 것처럼 보이지 않았다.

[0198] 추가의 실험에서, 만족스러운 결과가 또한 보다 적은 에탄올로 수득될 수 있음을 나타냈다.

[0199] 이들 실험으로부터, 노이실린(합성 무정형 마그네슘 암모늄 메타실리케이트) 상의 비타민 E를 갖는 담체 시스템이 그 자체로는 안정하지 않은데, 이는 미분된 노이실린이 경시적으로 강하게 응집되는 경향이 있기 때문인 것이 명백하다. 용매로서 에탄올을 사용하는 것이 분말 중에서 비타민 E의 분포를 향상시키는데 유리하지만, 해로운 안정성 영향을 가질 수 있는 유기 용매를 제조 공정에 도입한다. 결과적으로, 고체 분말 중에 비타민 E를 혼합하여 도입하는 것은 비히클로서 담체 및 용매를 사용해서만 가능하였다. 수득된 피복된 담체 분말은 물리적으로 안정하지 않고, 제형 조성을 구성하는 부형제의 일부(상기 실험에서, PEO의 일부)로 즉시 희석시킬 필요가 있다.

[0200] 실시예 3

[0201]       비타민 E 및 PEG 6000의 분무 응결

[0202] PEG 6000을 칭량하고, 오프라인 가열판 위에서 용융시켰다. 실험을 수행하기 약간 직전에, 적합한 양의 비타민 E를 첨가하고, PEG 6000과 기계적으로 혼합하였다. 혼합물을 약 75 내지 80℃로 가열하고, 가열된 공급 라인에 의해 모바일 마이너(Mobile Minor) 분무 건조기의 분무 노즐로 옮겼다.

[0203] 혼합물을 100℃에서 예열된 N<sub>2</sub>를 갖는 2개의 유체 노즐을 통해 분무하였다. 냉각 기체는 또한 11 내지 13℃의 유입구 온도 및 20 내지 26℃ 범위의 유출구 온도를 갖는 N<sub>2</sub>였다. 분무 후, 입자를 분무 건조기의 사이클론에서 수집하였다.

[0204] 실험은 비타민 E를 상이한 농도(실질적인 비타민 E의 함량 1%, 2% 또는 4%(w/w))로 하여 수행하였다. 비타민 E의 PEG 6000으로의 분무 응결은 성공적이었다. 분무 응결된 생성물은 미분된 상태로 점착되지 않고 또는 많은 응집을 갖지 않고 수득되었다. 분무 챔버에서 생성물의 손실은 또한 최소였는데, 이는 고수율로 수득되었기 때문이다. 비타민 E-PEG의 국면은 색상이 균일하고, 분리된 비타민 E의 징표인 어떤 갈색 영역도 분말에서 또는 챔버 벽에 대응하여 나타나지 않았다.

[0205] 실시예 4

[0206]           안정성 시험

[0207] 비타민 E를 담체 상에 흡수시켜 제조된 분말 또는 분무 응결로 제조된(실시예 3에 따라 제조된) 분말을 유리 병에 넣고, 상이한 조건하에 저장하였다(5℃ 및 30℃/75% 상대 습도). "활성" 비타민 E(여전히 산화방지 활성을 갖는 비타민 E)의 농도는 HPLC 분석으로 측정되고, 분말의 외관을 육안으로 검사하였다.

[0208] 다음 피복된 담체 블렌드를 시험하였다:

55 1

[0209] 노이실린 분말 1 및 노이실린 분말 2에 대한 조성 및 계산된 함량

노이실린 분말 1	물질	양(g)	%
담체	비타민 E	4.0	30.0%
	에탄올	1.3	10.0%
	노이실린 ULF2	8.0	60.2%
예비 혼합물	담체	12.0	6.7%
	PEO 7M	168.0	93.3%
계산치 <sup>a</sup>	비타민 E	3.60	2.0%
	노이실린 ULF2	7.22	4.0%
	PEO 7M	168.0	94.0%
노이실린 분말 2	물질	양(g)	%
담체	비타민 E	4.0	30.0%
	에탄올	1.3	10.0%
	노이실린 ULF2	8.0	60.2%

예비혼합물	담체	12.0	6.7%
	PEO 7M	168.0	93.3%
계산치 <sup>b</sup>	비타민 E	3.60	2.0%
	에탄올	1.20	0.7%
	노이실린 ULF2	7.22	4.0%
	PEO 7M	168.0	93.3%
<sup>a</sup> 계산치는 모든 EtOH가 혼합물로부터 제거되었음을 가정한다.			
<sup>b</sup> 계산치는 전체량의 EtOH가 예비혼합물에 여전히 존재함을 가정한다.			

- [0210]        블렌드는 다음과 같이 제조하였다:
- [0211]        제1 공정 단계에서, 모든 노이실린은 Mi-Pro(0.25L 볼, 임펠러 속도 200 내지 400rpm, 초퍼 속도 500 내지 650rpm, 45분) 중에서 비타민 E/EtOH 혼합물로 피복시켰다. 볼을 비운 후, 분획 1은 5g의 피복된 노이실린을 Pro-C-epT(0.25L 볼 중에서 250rpm 임펠러 속도에서 12분)에서 70g의 PEO 7M과 블렌딩시켜 제조하였다. 이를 다시 비운 후, 분획 2를 4.5g의 피복된 노이실린 및 63.0g의 PEO 7M(0.25L 볼 중에서 250rpm 임펠러 속도에서 16분)으로 제조하였다. 분획 1 및 2는 동일한 상대적 조성을 갖지만, 차이는 분획 2(= 노이실린 분말 1)는 300mbar의 진공하에 25℃에서 16시간 동안 후건조시킨 반면, 분획 1(= 노이실린 분말 2)은 그렇지 않았다.
- [0212]        노이실린계 예비혼합물은 불안정한 것으로 밝혀졌다. 실제로, 비타민 E 함량은 이들 샘플의 연구가 중단되는 30℃/75%RH에서 1개월 후에 이미 매우 다량으로 감소되었다.
- [0213]        상기한 바와 같이 제조된 분무 응결된 분말(참조: 실시예 3)을 또한 동일한 조건에 적용하였다. 각 비타민 E 농도(1%, 2% 및 4% w/w)에 대해, 작은 입자 크기 분획 및 큰 입자 크기 분획을 시험하였다. 입자 크기는 공급 속도, 노즐 크기 및/또는 N<sub>2</sub> 속도를 분무 응결 공정 동안 수정하여 조정하였다.
- [0214]        결과는 이하 표 2에 수집하였다.

표 2

[0215]		조건	시간	외관	활성 VitE 함량 (HPLC 분석)
1%w/w Vit E를 갖는 분무 응결된 분말 PEG 6000: 큰 입자 크기 (평균 d50: 73µm)	5℃		초기	통과	97.7
			1개월 후	통과	97.2
			3개월 후	통과	95.1
	30℃/75% RH		1개월 후	통과	92.1
			3개월 후	통과	82.4
1%w/w Vit E를 갖는 분무 응결된 분말 PEG 6000: 작은 입자 크기 (평균 d50: 40µm)	5℃		초기	통과	110.8
			1개월 후	통과	110.4
			3개월 후	통과	115.5
	30℃/75% RH		1개월 후	통과	103.4
			3개월 후	통과	85.1
2%w/w Vit E를 갖는 분무 응결된 분말 PEG 6000: 큰 입자 크기 (평균 d50: 43µm)	5℃		초기	통과	95.1
			1개월 후	통과	94.7
			3개월 후	통과	100.8
	30℃/75% RH		1개월 후	통과	91.1
			3개월 후	통과	81.1
2%w/w Vit E를 갖는 분무 응결된 분말 PEG 6000: 작은 입자 크기 (평균 d50: 12µm)	5℃		초기	통과	82.5
			1개월 후	통과	85.2
			3개월 후	통과	86.9
	30℃/75% RH		1개월 후	통과	81.9
			3개월 후	통과	85.0
5%w/w Vit E를 갖는 분무 응결된 분말 PEG 6000: 큰 입자 크기 (평균 d50: 40µm)	5℃		초기	통과	79.2
			1개월 후	통과	78.5
			3개월 후	통과	88.3
	30℃/75% RH		1개월 후	통과	76.0
			3개월 후	통과	66.0

5%w/w Vit E를 갖는 분무 응결된 분말 PEG 6000: 작은 입자 크기 (평균 d50: 16 $\mu$ m)		초기	통과	80.2
	5℃	1개월 후	통과	78.6
		3개월 후	통과	73.2
	30℃/75% RH	1개월 후	통과	77.2
		3개월 후	통과	79.3

- [0216]

분무 응결된 분말은 5℃에서 허용가능한 안정성을 나타냈다. 1% 비타민 E를 갖는 샘플은 보다 높은 비타민 E 함량을 갖는 기타 샘플보다 약간 덜 안정한 것으로 나타났다. 30℃/75%RH에서, 분무 응결된 분말 중의 비타민 E의 손실은 아마도 차가운 냉동이 바람직할 정도로 컸다.
- [0217]

상기 데이터를 기준으로 하여, 담체 시스템이 제조에 실용적이지 않고(용매의 사용, 물리적 불안정성/분리를 완화시키기 위한 직접 예비혼합의 필요성). 또한 화학적으로도 안정하지 않다(비타민 E 분석은 매우 신속하게 강하한다)는 것을 알 수 있다. 본 발명의 의미에서 분무 응결은 고체 제2 성분 에 적은 양의 특허 액체, 예를 들어, 비타민 오일을 포함하는 분말화 시스템의 신뢰가능한 제조를 매우 촉진시키고, 담체 상에서 비타민 E의 흡수보다 더 전도유망한 것을 찾고 있다.
- [0218]

실시예 5
- [0219]

블렌드 균일성(BU)
- [0220]

분말 블렌드 조성물 1:
- [0221]

타펜타돌 HCl 58.24mg
- [0222]

폴리에틸렌 옥사이드 WSR 303
- [0223]

하이드록시프로필 메틸셀룰로스
- [0224]

폴리에틸렌 글리콜 6000
- [0225]

폴리에틸렌 글리콜 6000 및 α 토코페롤의 분무 응결된 분말(분무 응결된 분말 중의 4.56%의 비타민 E) 13.16mg
- [0226]

분말의 총 중량 400mg
- [0227]

분말 블렌드 조성물 2:
- [0228]

타펜타돌 HCl 291.20mg
- [0229]

폴리에틸렌 옥사이드 WSR 303
- [0230]

하이드록시프로필 메틸셀룰로스
- [0231]

폴리에틸렌 글리콜 6000
- [0232]

폴리에틸렌 글리콜 6000 및 α 토코페롤의 분무 응결된 분말(분무 응결된 분말 중의 4.56%의 비타민 E) 15.35mg
- [0233]

분말의 총 중량 700mg
- [0234]

분말 블렌드 조성물 1 및 2를 위해 배치 240kg을 제조하였다. 분무 응결된 분말을 실시예 3에 기술된 바와 유사한 방법에 따라 제조하였다. 블렌드의 개별적인 성분을, 필요할 경우, 덩어리를 분쇄(delump)(20메시의 스웨코 분리기(Sweco separator)를 사용하거나 20메시를 사용하는 패시브 수동 방법에 따라 선별함)한 다음 칭량하고, 800L IBC 빈에 도입하였다. 보일 블렌더(Bohle blender) 상에서 6rpm에서 20분 동안 블렌딩한 후, 빈을 개방하여 샘플 씨프(thief)를 사용하여 빈 중의 10개의 상이한 위치에서 샘플을 수집하였다. 비타민 E 블렌드 균일성(BU)은 수집된 샘플의 활성 비타민 E 함량을 HPLC 분석으로 측정하고 샘플 중의 비타민 E의 균일성의 척도인 % 상대 표준편차를 계산하여 측정하였다.
- [0235]

블렌드 1, 3을 위해, 배치 240kg을 제조하였고, 제1 배치의 경우 비타민 E 함량에 대한 % 상대 표준편차는 1.5%

였고, 제2 배치의 경우 2.3%, 제3의 배치의 경우 2.9%였다.

[0236] 블렌드 2 및 3을 위해, 배치 240kg을 제조하였고, 제1 배치의 경우 비타민 E 함량에 대한 % 상대 표준편차는 2.9%였고, 제2 배치의 경우 1.8%, 제3 배치의 경우 1.7%였다.

[0237] 이들 결과는 우수한 BU를 나타낸다.

[0238] 실시예 6

[0239] 정제 함량 균일성(CU)

[0240] 분말 블렌드 조성물 3:

[0241] 타펜타돌 HCl 58.24mg

[0242] 폴리에틸렌 옥사이드 WSR 303

[0243] 하이드록시프로필 메틸셀룰로스

[0244] 폴리에틸렌 글리콜 6000

[0245] 폴리에틸렌 글리콜 6000 및  $\alpha$  토크페놀의 분무 응결된 분말(분무 응결된 분말 중의 4%의 비타민 E) 15.00mg

[0246] 분말의 총 중량 400mg

[0247] 분말 블렌드 조성물 4:

[0248] 타펜타돌 HCl 291.20mg

[0249] 폴리에틸렌 옥사이드 WSR 303

[0250] 하이드록시프로필 메틸셀룰로스

[0251] 폴리에틸렌 글리콜 6000

[0252] 폴리에틸렌 글리콜 6000 및  $\alpha$  토크페놀의 분무 응결된 분말(분무 응결된 분말 중의 4%의 비타민 E) 17.50mg

[0253] 분말의 총 중량 700mg

[0254] 분말 블렌드 3 및 4를 실시예 5에 기술된 바와 같이 제조하였다. 정제를 다음과 같이 분말 블렌드 조성물 3 및 4로부터 제조하였다. 분말 블렌드를 공회전 2축 압출기에서 압출시키고, 생성되는 스트랜드를 냉각시키고, 개별적인 단편으로 절단하고, 이를 각각 400mg(50mg의 타펜타돌 함유) 및 700mg(250mg의 타펜타돌 함유)의 정제로 압축시켰다. 수집된 정제를 친공 팬 필름 피복기 중에서 정제 수 중의 20% w/w 약제학적 피복 분말로 이루어진 현탁액으로 필름 피복시켰다. 피복 현탁액을 정제 코어 상에 3% w/w 수준으로 도포한 후, 정제를 건조시키고, 배치를 분석을 위해 샘플링하였다. 각각의 블렌드로부터 제조된 30개의 정제로부터, 활성 비타민 E 함량은 HPLC 분석으로 측정하고, % 상대 표준편차를 정제 중의 비타민 E의 함량 균일성(CU)의 척도로서 계산하였다.

[0255] 블렌드 3으로부터 제조된 400mg 정제에 대한 % 상대 표준편차는 4.96%였고, 블렌드 4로부터 제조된 700mg 정제에 대한 % 상대 표준편차는 3.87%였다.

[0256] 이들 결과는 우수한 CU를 나타낸다.